Annee 1974 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PITIE-SALPETRIERE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marc PERTET

NE LE 7 SEPTEMBRE 1946 AUX LILAS (SEINE ST DENIS)

Présentée et soutenue publiquement le 1974

DE L'ORIGINE VIRALE DE CERTAINES CHOLOSTASES INTRA-HEPATIQUES CHRONIQUES A PROPOS D'UN CAS D'ICTERE A FORME HYPERCHOLOSTATIQUE

PRESIDENT : MONSIEUR CHOMETTE, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542722_0035

Annee 1974 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PITIE-SALPETRIERE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marc PERTET

NE LE 7 SEPTEMBRE 1946 AUX LILAS (SEINE ST DENIS)

Presentée et soutenue publiquement le 1974

DE L'ORIGINE VIRALE DE CERTAINES CHOLOSTASES INTRA-HEPATIQUES CHRONIQUES A PROPOS D'UN CAS D'ICTERE A FORME HYPERCHOLOSTATIQUE

PRESIDENT :MONSIEUR CHOMETTE, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de ma mère

Je lui dois tout

Cette thèse est la sienne

A mon père

Il a souvent sacrifié une part de
sa vie pour ma réussite

A Nicole, ma femme

A Yann et Alexandre mes enfants

A Evelyne qui m'a beaucoup aidé pendant mes études

A toute ma famille

A Monsieur le Professeur G. CHOMETTE

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur G. ALBOT

Qui m'a suggéré le sujet de cette thèse
et guidé dans sa rédaction.

Qu'il trouve ici l'expression de toute
ma reconnaissance pour son aide et pour
l'amitié qu'il m'a témoignée.

A Messieurs les Docteurs CAMILLERI et REYNES

du Service d'Anatomo-Pathologie de l'Hotel Dieu

Sans lesquels ce travail n'aurait pu être accompli.

Qu'ils reçoivent ici mes sincères remerciements.

A mes autres Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur G. DECROIX

Monsieur le Professeur LIEVRE

Monsieur le Professeur DAVID

Monsieur le Professeur UHRY

Monsieur le Docteur Gaston-Claude SIMON

Monsieur le Docteur ARNEILLER

Monsieur le Docteur CATOIRE

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GENTILINI

A Monsieur le Professeur C. CABROL

A Monsieur le Professeur P. BERTHAUX

dont l'enseignement m'a particulièrement marqué .

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma vive gratitude.

SUJET

De l'origine virale de certaines cholostases intra-hépatiques chroniques à propos d'un cas d'ictère à forme hypercholostatique et hyperlipémique ayant évolué vers la chronicité.

PLAN DE LA THESE

A-INTRODUCTION

B-EXPOSE CLINIQUE BIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DE L'OBSERVATION

I - Ière période : fin janvier 1972 jusqu'au 20 Mars 1972

2 - 2ème période : 25 Mars 1972 jusqu'au 6 Novembre 1972

3 - 3ème période : 6 Novembre 1972 jusqu'au 18 décembre 1972

C-ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

D-DISCUSSION

I - L'observation rapportée à tous les caractères d'une hépatite virale cholostatiforme.

2 - Particularités évolutives et anatomo-pathologiques.
   a) Sur le plan évolutif
   b) Sur le plan lésionnel

3 - Significations des lésions biliaires observées.

4 - Rapport avec les autres formes de cholostase intra-hépatique chronique.

E-CONCLUSION

A - INTRODUCTION

On sait qu'il y a des formes cholostatiques des ictères viraux d'ailleurs assez rares, le groupe compred, à notre avis, deux variétés nettement distinctes :

I°) Les ictères viraux cholostatiformes, variété la moins rare qui associent les signes habituels de l'hépatite virale à un syndrôme de rétention biliaire.

2°) Les ictères cholostatiques purs où l'on observe uniquement des signes de cholostase.

Il semble en outre que ces formes cholostatiques, quoique rares, voient leur fréquence varier avec les épidémies (la dernière publication de Mrs LEVY et VACHON corroborant cette affirmation).

On sait également qu'il existe des cholostases intra-hépatiques, mais le siège et la nature de l'obstacle à l'évacuation de la bile sont variables ce qui permit en 1957 à Mrs G. ALBOT, Ch. NEZELOF, C.S. SCHLUMBERGER et J. LUNEL, d'amorcer le démembrement de ce groupe morbide.

a) La cholangiolite obstructive au cours des cholangites diffuses ou maladie de Hanot et Rössle est la variété la plus fréquente : les lésions canaliculaires inflammatoires d'origine ascendante, consécutives à une dyskinésie duodénale siègent à la fois sur les voies biliaires extra-hépatiques et sur les canaux biliaires intra-hépatiques. Ce sont des lésions destructives des petits espaces portes et de leurs canaux biliaires qui réalisent ici la cholostase intra-hépatique.

b) La cholangiolite avec péri-cholangite ou cholangiolite fibreuse ou maladie de Hanot et Mac-Mahon est la forme la plus rare car les altérations d'étiologie indéterminée, portent exclusivement sur les canaux biliaires intra-hépatiques de petits et de moyens calibres. Ils sont atteints d'involution fibreuse et d'oblitérations monoliformes.

c) Très proche de cette variété se place la cirrhose acholangique par agénésie des voies biliaires intra-hépatiques de Mac-Mahon et Thannhauser.

d) Enfin, il faut citer l'hépatite mésenchymateuse diffuse avec lymphomatose nodulaire ou maladie de Hanot et Kiener, forme plus rare, où l'arbre biliaire est intact dans toute son étendue. L'obstruction se situe ici à la frontière entre la travée de Remack et l'espace porte : elle est dûe à la néoformation à cet endroit, d'importants nodules d'hyparplasie lymphoïde avec centre clair.

Ces notions anatomo-cliniques étant rappelées nous nous proposons justement d'exposer le cas d'une femme qui a présenté une hépatite virale à forme cholostatique et hyperlipémique évoluant secondairement vers un tableau de maladie de Hanot et Mac-Mahon que les auteurs anglo-saxons appellent les cirrhoses biliaires primitives. Ce qui prouverait pour la première fois l'origine virale possible, longtemps soupçonnée, de cette maladie, étant bien entendu que cette origine n'est probablement pas univoque.

B - EXPOSE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DE L'OBSERVATION DE Mme GOU...

Pour faciliter la clarté de l'exposé, nous diviserons l'histoire de la maladie de Madame GOU... en trois périodes successives, respectant la chronologie des faits.

I) PREMIERE PERIODE : (fin Janvier 1972 - 20 Mars 1972) : hépatite virale cholostatiforme.

Mme GOU... Suzanne, 6I ans, contrôleur au P.T.T., est amenée à consulter son médecin traitant pour un ictère généralisé cuttanéo-muqueux, apparu en huit jours et faisant suite à un syndrôme grippal, avec céphalées, fièvre, survenu vers le 15 Janvier 1972.

Les antécédents chirurgicaux, médicaux et gynécologiques de Mme GOU... sont totalement négatifs : ses deux grossesses, en particulier, survenues à l'âge de 2I ans pour la première et de 34 ans pour la seconde, n'ont posé aucun problème.

Son état n'ayant pas entraîné l'hospitalisation, nous n'avons pas de renseignements précis sur l'examen clinique pratiqué alors. Cependant les examens biologiques du 25 Janvier 1972 s'avéraient déjà significatifs :

- Signes de cholostase nets :

  Bilirubine totale : 65 mg/l
  Bilirubine libre : 25 mg/l
  Bilirubine conjuguée : 40 mg/l

  Phosphatase Alcalines : 34 U.B.

- Signes de cytolyse :

Elévation des transaminases sériques

S.G.O.T. = 320 U.I.

S.G.P.T. = 200 U.I.

- Taux de prothrombine = 60 %

Devant ces résultats, le diagnostic d'hépatite virale cholostatiforme fut porté et la malade s'est vue prescrire un repos au lit absolu et un régime strict.

Des examens de surveillance, pratiqués le 4 février 1972, soit 10 jours plus tard, objectivaient une aggravation des signes de cholostase avec une bilirubine totale à I20 mg/l (bilirubine libre 50 mg/l - bilirubine conjuguée 70 mg/l) et un cholestérol total à 6,5 g/l, ainsi qu'une aggravation des signes de cytolyse avec des S.G.O.T. à 400 U.I. et des S.G.P.T. à I.000 U.I.

Il faut noter, vers le 15 ème jour de l'évolution de l'ictère, l'apparition d'un prurit intense qui conduisit son médecin à prescrire des corticoïdes (20 mg) pendant une courte période, lesquels se sont avérés totalement inefficaces et ont été abandonnés à la demande de la malade.

Mme GOU... fut suivie régulièrement, pendant 3 mois par son médecin, qui ne put que constater la persistance du syndrôme clinique (ictère, selles décolorées, urines foncées, prurit) et du syndrôme biologique puisque les examens du 20 mars 1972 montraient :

- des signes de cholostase :

Bilirubine totale = 115 mg/l

Bilirubine libre = 37 mg/l

Bilirubine conjuguée = 78 mg/l

Cholestérol total = I3 g/l

- des signes de cytolyse :

S.G.O.T. = I50 U.I.

S.G.P.T. = 720 U.I.

- Pas d'insuffisance métabolique hépatocytaire notable :

Taux de prothrombine : 60 %

A ce moment de l'évolution de la maladie le Professeur G.ALBOT fut amené à voir en consultation Mme GOU..., c'est ainsi que nous entrons dans la seconde période de notre exposé, période au cours de laquelle Mr. ALBOT suivra complètement la malade.

II) DEUXIEME PERIODE (25 mars 1972 - 6 novembre 1972) : séquelle cholostatique de l'hépatite virale.

A son premier examen, Mr ALBOT constate les signes suivants :

Ictère généralisé, cutanéo-muqueux d'intensité moyenne, prurit, urines foncées mais pas bière brune , selles panachées, gros foie débordant le rebord costal de deux travers de doigt donc pas assez gros pour un ictère par rétention qui durerait depuis 3 mois.

Les examens biologiques pratiqués le 25 mars 1972 montraient les signes suivants :

- Signes de cholostase :

Bilirubine totale = 170 mg/l
Bilirubine libre = 20 mg/l
Bilirubine conjuguée = 150 mg/l

Cholestérol total = 13,6 g/l

Phosphatase alcalines = 24 U.B.

Gamma-glutamyl-transpeptidases = 1070 U.I.
(Nle jusqu'à 18)

- Le test d'épuration de la Brome-Sulfone-Phtaléine objective une rétention très nette avec en particulier une pente P2 presque horizontale (0,0014) et une clearance K2 à 0,32 %.

Ce test montrait encore une pente PI très anormale avec un point corrélatif KI-K2 dans la zone des hépatites cholostatiformes, témoignant de la persistance d'un certain degré d'hépatite parenchymateuse alors que les autres signes dénotaient une amélioration importante de l'hépatite parenchymateuse et mésenchymateuse.

- Les épreuves de traversées sont très peu perturbées, notons cependant une légère oligurie à 1,135 l/24 H.

- L'étude des réactions de floculation objective essentiellement une perturbation du test au cetavlon traduisant une augmentation des alpha 2 globulines, d'ailleurs vérifiée par l'électrophorèse des protides.

- Enfin des signes de cytolyse, très nettement atténués par rapport aux dosages du 20 mars 1972 :

S.G.O.T. = I8O U.I.

S.G.P.T. = 220 U.I.

O.C.T. = 0,35 U (Nle jusqu'à 0,40 U)

L.D.H. = 250 U avec f5 isolo LDH = I40 U

Un contrôle pratiqué le 11 avril 1972 confirme les précédents résultats et ajoute une notion supplémentaire, à savoir une hyperlipémie à 36 g/l.

Arrivé à ce point de lévolution, le Pr. ALBOT pense à un ictère viral à forme cholostatique et hyperlipémique dont l'épisode d'état était terminé, mais dont la complication cholostatique pure était de nature à inquiéter.

La malade reste sous surveillance régulière jusqu'au 26 Juin 1972. Les examens pratiqués à intervalles réguliers pendant cette période montraient une tendance à l'aggravation du syndrôme de cholostase avec des lipides montant jusqu'à 40 g/l, un cholesterol total jusqu'à 20 g/l. Le test d'épuration de la B.S.P., par contre, objectivait une légère amélioration, les autres résultats confirmaient les précédents si ce n'est une petite crise polyurique le 12 mai 1972. La recherche d'anticorps anti-organe par immunofluorescence s'était avérée négative, celle de l'antigène Australia également.

En outre, l'état clinique de Mme GOU... était stationnaire et,devant cet ictère prolongé ayant débuté il y a 6 mois et des signes de cholostase allant en augmentant, le Pr. ALBOT fit faire par le Dr. PERGOLA, le 3 Juillet 1972, un cathétérisme par duodénoscopie de la papille dont les résultats furent les suivants :

I°) canal pancréatique normal

2°) pas d'ampullome.

3°) absence d'injection des voies biliaires malgré trois tentatives.

C'est donc le 4 juillet 1972 que Mme GOU... fut hospitalisée dans le service du Pr. OLIVIER à l'Hotel-Dieu, afin de s'assurer de l'état des voies biliaires.

A son entrée dans le service, l'examen objectivait un ictère moyen, des selles décolorées, des urines foncées avec pigments biliaires et un prurit modéré.

Le 12 Juillet 1972, le Dr. BOISSON pratiqua une laparoscopie :

Compte-rendu : "Foie légèrement augmenté de volume; mais son bord antérieur reste tranchant, sa surface est régulière dans l'ensemble à l'exception de deux irrégularités sur la face antérieure du lobe droit ; la plus postérieure toute petite est blanchâtre mais souple et n'a pas de caractères suspects ; la plus antérieure, plus volumineuse a une allure un peu vésiculeuse et n'est pas non plus suspecte. Le fait le plus marquant est la couleur qui est très manifestement verte mais de manière non homogène donnant un aspect polychrome avec des taches vertes sur un fond gris beige. La vésicule est bien vue dans sa loge, elle est recouverte de péritoine, mais elle est très souple et facilement dépressible au palpateur".

Le 2I Juillet 1972, les Docteurs FONTAINE et CATONNE pratiquèrent une laparotomie exploratrice dont voici le compte-rendu:

"Courte laparotomie médiane sus-ombilicale : le foie est augmenté de volume, déborde environ de 3 travers de doigt le rebord costal. Il est vert de cholostase mais mou. La vésicule est plate, l'arbre biliaire est normal à la palpation. Il n'existe ni lithiase, ni tumeur de la tête du pancréas, ni tumeur dans le hile hépatique. Par ailleurs on constate deux très petits nodules sur la surface du foie mais assez profondément enchassés. Apparemment l'un d'entre eux est mou et il s'agit d'un petit kyste d'allure bénigne. Le reste de la cavité abdominale est absolument normale à la palpation.

Mise en place d'un drain de Petzzer n° I4 dans la vésicule biliaire et par l'intermédiaire de ce drain, cholangiographie qui montre une arborisation intra-hépatique normale, un cholédoque normal et un bon passage dans le duodénum.

Biopsies du bord libre du foie gauche et du foie droit.

Fermeture sur cette sonde de Petzzer laissée en place dans la vésicule".

Mme GOU...rentra chez elle le 4 Août 1972, avant que l'on connaisse les résultats de l'examen anatomo-pathologique des biopsies hépatiques, on institue un traitement par corticothérapie : 30 mg par jour de delta cortisone qui entraîne une baisse incomplète et momentanée du cholestérol et des lipides. On baisse le corticoïde de 30 à 5 mg et les taux remontent.

Quelques jours plus tard, le compte-rendu de l'examen anatomo-pathologique pratiqué par le Dr CAMILLERI était le suivant :

"Les deux fragments examinés ont un aspect identique. Il existe une sclérose portale et périportale discrète sans remaniement cirrhotique. Les travées hépatocytaires sont régulièrement disposées souvent soulignées par une travée épaissie et une nette hyperplasie kupfférienne. Il n'existe aucune altération dégénérative ou nécrotique mais les témoins d'une cholostase majeure à la fois intra-hépatocytaire et intra-canaliculaire avec nombreux thrombi biliaires et surcharge kupfférienne très marquée. Il s'y associe une discrète stéatose. Le fait essentiel concerne les espaces portes qui sont épaissis, fibreux et infiltrés d'assez nombreux éléments inflammatoires surtout lympho-histiocytaires mélés à de nombreux plasmocytes. Cet infiltrat qui reste pourtant assez modéré s'étale souvent dans le parenchyme périportal. Les éléments vasculaires sont normaux. Par contre, la plupart des espaces portes sont totalement dépourvus de canal biliaire portal.Tout au plus on peut noter de rares ductules périportaux. Sur les nombreuses coupes observées, on note cependant la présence de très rares canaux biliaires considérablement altérés et difficiles à reconnaitre au sein de la sclérose portale.

En somme, les lésions comportent une cholostase majeure et diffuse à prédominance centro-lobulaire, associée à une discrète sclérose portale et surtout à une raréfaction considérable des canaux biliaires portaux, de petit et moyen calibre. De telles lésions si elles n'éliminent pas une hépatite virale antérieure, sont très en faveur d'une cholangiolite chronique réalisant l'aspect d'une cirrhose biliaire primitive de type Hanot-Mac-Mahon".

Chez elle, l'état de Mme GOU... restait stationnaire ; les différents contrôles confirmaient les signes de cholostase qui allaient en s'aggravant. Ainsi le dernier examen (6 novembre 1972) avant son départ pour Fréjus où elle devait passer deux mois, donnait les résultats suivants :

Bilirubine totale : 330 mg/l
Bilirubine libre : 40 mg/l
Bilirubine conjuguée : 290 mg/l

Lipides totaux : 68 g/l

Cholestérol total : 15 g/l
Cholestérol estérifié : IO g/l

Phosphatases alcalines : IO5 U.B.

Taux de prothrombine : 34 %

S.G.O.T. : I70 U.I.

S.G.P.T. : I80 U.I.

Mme GOU... quitta donc la région parisienne avec le traitement suivant :

I°) Régime strict.
2°) Lipavlon 250 - 6 gélules par jour.
3°) Cortancyl 5 mg - 6 comprimés par jour + gluconate de potassium.

III) TROISIEME PERIODE (6 Novembre 1972 - 18 décembre 1972) : apparition brutale d'un syndrôme d'insuffisance métabolique hépatocellulaire.

Tout semblait aller vers une amélioration clinique lente mais progressive pendant un mois lorsque, le 8 décembre 1972, survient un important melaena qui n'a pratiquement pas cessé malgré des injections répétées de P.P.S.B. et auxquelles viennent s'ajouter des hémorragies périphériques notamment du purpura, des écchymoses, des gingivorragies.

Hospitalisée d'urgence dans le service de réanimation du Docteur J. ZEROLO à Toulon, on constate l'effondrement du taux de prothrombine à 5 %, l'accentuation des éléments du syndrôme de cholostase alors que les signes de cytolyse restent stationnaires. Le thrombo-élastrogramme montrait d'abord l'effondrement des facteurs de la coagulation, amélioré au bout de quelques jours mais avec une absence de rétraction du caillot.

Sous l'influence d'un traitement par dicynone 500 et vitamine KI (300 mg par jour), la prothrombine remonte à 33 puis 42, puis 50 % avec accélérine à 62 %, convertine facteur de Stuart à 100 %. Cependant l'hémorragie n'est pas stoppée.

A partir du 15 décembre, malgré une réanimation intense, la malade entre dans un coma profond avec hyperammoniémie, urée sanguine à 2,74 g/l et le décès survient le 18 décembre 1972.

TABLEAU I

SYNDROME D'HEPATITE PARENCHYMATEUSE DIFFUSE

Dates	Urine 4 H cc.	Urine 24 H cc.	Gal. 4 H g/éch.	Gal. 24 H g.	Ac.Hippu. g/éch.
.3.72	200	II35	0,86	0,86	I,98
4.72	I75	I875	I,50	I,50	
5.72	280	2570	I,50	I,50	
6.72	640	I320			

Chiffres normaux : Galactose 4 H jusqu'à I,02 g/échantillon
Galactose 24 H jusqu'à I,02 g
Acide hippurique 4 H jusqu'à 3,02 g/échantillon

TABLEAU II

SYNDROME DE CYTOLYSE

ates	S.G.O.T.	S.G.P.T.	O.C.T.	L.D.H.	
				T	F5 iso.
5.I.72	320	200			
4.2.72	400	I000			
2.2.72	500	600			
0.3.72	I50	720			
5.3.72	I80	220	0,35	250	I40
I.4.72	I40	I60	0,23	I59	86
7.4.72	I90	I30		I40	95
2.5.72	I90	330	0,95	I95	I00
0.5.72	260	230	I,2	400	I50
5.6.72	II0	I50	0,97	200	II0
5.7.72	22	22			
2.7.72	I3	I3			
7.II.72	I70	I80			

Chiffres normaux : S.G.O.T. jusqu'à 30 U.I. S.G.P.T.jusqu'à 30 U.I.
Ornithine carbamyl transférase jusqu'à 0,40 U.I.
L.D.H. jusqu'à 200 U.I. f5 iso LDH jusqu'à 30 %

TABLEAU III

SYNDROME D'INSUFFISANCE METABOLIQUE HEPATOCYTAIRE

ates	Protides T. g/l	Albumine %	Cholestérol est. g/l	Taux de Prothrombin %
5.I.72				60
4.2.72				70
2.2.72				65
O.3.72				60
5.3.72	85,8	40	9,03	82
I.4.72			9,03	80
7.4.72			7,20	
2.5.72			9,60	80
9.5.72			9,50	
6.6.72			I3,00	
5.7.72	62	47		IOO
2.7.72				47
I.7.72				35
.IO.72				34
.II.72			IO,00	

TABLEAU IV

SYNDROME D'HEPATITE MESENCHYMATEUSE DIFFUSE

Dates	Alb/Glob.	Alpha 1 Nle:4-6 %	Alpha 2 Nle:7-9 %	Bêta Nle:I2-I4	Gamma Nle:I6-I8
25.3.72	O,66	2	I8	22	I8
5.7.72	O,69	5	I4	2I	I3

Dates	Mac Lagan °V	Kunkel °V	R.A.C.	R.C.T.	Hanger	Cetavlon	Gros cc
22.2.72					+++		O,8
25.3.72	I4	34	4	O	++	60	O,8
II.4.72	I2	48	4	O	O	IOO	I,2
27.4.72						60	O,9
I2.5.72	I8	52	4	O	O	68	O,9
26.6.72	I2		4	O	O		O,9

Chiffres normaux : Mac Lagan jusqu'à 10 ° Vernes
Kunkel jusqu'à 33 ° Vernes
R.A.C. jusqu'à 4 R.C.T. jusqu'à 2
Hanger jusqu'à ++
Cetavlon jusqu'à 15
Gros jusqu'à 2 cc

TABLEAU V

SIGNES DE CHOLOSTASE

Dates	Bil. T. mg/l	Bil. Conj. mg/l	Lipides g/l	Cholest. T. g/l	Triglyc. g/l	Phos.Al. U.B.	G.G.T. U.I.
25.I.72	65	40				34	
4.2.72	I20	70		6,5			
22.2.72	2I0	I80		3,6			
20.3.72	II5	78		I3			
25.3.72	I70	I50		I3,6		24	I070
II.4.72	I28	I02	36	I4,5		26	640
27.4.72	I07	92	24	I2,4		28	480
I2.5.72	I20	I00	38	I5,6		24	2000
29.5.72	I04	92	40	I6		40	I950
26.6.72	I3I	III		20		32	2500
5.7.72	205			I4			
22.7.72	I80	I40		I7,2			
I7.8.72			62	II	I,65	40	
4.9.72			40	9	I,65		
4.I0.72			37	I4	I,60	36	
6.II.72	330	290	68	I5	I,50	I05	

Chiffres normaux : Phosphatases Alcalines jusqu'à 5 U.B.
Gamma-glutamyl-transpeptidase jusqu'à I8 U.I.

TABLEAU VI

TEST D'EPURATION DE LA BROME SULFONE PHTALEINE

ates	Etude classique		Pentes		Clearances	
	I5' %	45' %	P_I	P_2	K_I	K_2
5.3.72	63	5I	O,OII	O,OOI4	2	O,32
I.4.72	70	57	O,OII	O,OOII	2,5	O,2
2.5.72	56	36	O,OO6	O,OO4	I,4	O,9
6.6.72	70	5I	O,OI2	O,OO2	2,76	O,46

C - ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Les prélèvements, provenant des deux biopsies hépatiques chirurgicales effectuées le 2I.7.I972, pour l'étude ultra-structurale ont été fixés par une solution de glutaraldéhyde, post fixés par l'acide osmique. Chaque bloc a fait l'objet de coupes semi-fines colorées par le bleu de méthylène-bleu azur II, puis de coupes ultra-fines effectuées sur un ultra-microtome Porter Blum, contrastées par l'acétate d'uranyl-citrate de plomb. Les préparations ont été observées sur un microscope Siemens Elmiscop IOI.

Sur les coupes semi-fines, les cellules hépatiques sont de taille et de colorabilité variables avec mélange de cellules sombres hypercolorées, un peu rétractées et de cellules claires plus volumineuses.

Stéatose et surcharge biliaire hépatocytaires apparaissent très nettement.

Surtout,les travées hépatocytaires sont parfois laminées par accumulation dans les sinusoïdes de cellules inflammatoires mononuclées et de volumineux macrophages au cytoplasme rameux, tantôt vacuolaire, tantôt chargé de mottes pigmentaires.

L'un des prélèvements interesse la bordure d'un espace porte : la lame bordante est effilochée, de fines travées collagènes pénètrent le parenchyme lobulaire et enserrent des ilôts d'hépatocytes sequestrés.

Il s'y mêle un granulome lymphohistiocytaire et de nombreux néo-vaisseaux capillaires.

Il n'existe pas de prolifération ductulaire. Dans aucun des prélèvements nous n'avons pu observer de structure biliaire portale.

L'étude ultra-structurale confirme la discrétion des modifications hépatocytaires.

Le glycogène est normal.

Les mitochondries sont normales en forme, en nombre et en répartition.

Le réticulum endoplasmique est par place un peu dilaté.

On note la présence de lipofuchsine en quantité à peine supérieure à la normale.

Par contre, la surcharge biliaire est aisement reconnaissable.

Le pôle vasculaire des hépatocytes est pourvu de microvillosités souvent renflées et raccourcies.

L'espace de Disse est augmenté, occupé par des fragments cytoplasmiques et d'assez nombreuses fibrilles collagènes.

Surtout la lumière des capillaires sinusoïdes est souvent totalement comblée par de volumineuses cellules macrophagiques dont le cytoplasme présente des restes d'hématies phagocytées, des vacuoles lipidiques, de nombreuses vacuoles de phagocytoses très polymorphes (vacuoles vides ou remplies d'un matériel granuleux, mottes denses très sidérophiles isolées ou en amas, plus volumineuses, mélées à des figures d'enroulements membranaires pseudo-myéliniques représentant différents aspects de la surcharge pigmentaire biliaire).

Il s'y associe des cellules mononuclées d'origine sanguine, lymphocytes, monocytes, parfois glissées dans l'espace de Disse.

Les plasmocytes sont très rares.

Le pôle biliaire des hépatocytes est très modifié. Les canalicules biliaires sont distendus, bordés par des microvillosités rares, boursoufflées ou vacuolisées. Cette distension considérable s'accompagne d'un élargissement notable des espaces inter-cellulaires, laissant persister par places des dispositifs d'attachements péri-canaliculaires.

Dans le cytoplasme des hépatocytes bordant les canalicules distendus, on observe d'assez nombreux corps denses lysosomiaux.

Dans la lumière canaliculaire s'accumulent des amas plus ou moins osmiophiles de nature vraisemblablement pigmentaire.

L'un des prélèvements a intéressé la périphérie d'un espace porte montrant l'interpénétration à ce niveau des hépatocytes et

des éléments du granulome inflammatoire périportal. Ce dernier comporte des lymphocytes, de rares plasmocytes et de nombreux histiocytes macrophages. Le collagène est abondant.

Ainsi les modifications ultrastructurales sont essentiellement représentées par les témoins de la cholostase (altération du pôle biliaire des hépatocytes) et une histiocytose macrophagique intralobulaire considérable.

Ici encore aucune structure biliaire n'a pu être observée.

D - DISCUSSION

I - L'observation rapportée à tous les caractères d'une hépatite virale cholostatiforme :

L'hépatite cholostatiforme est une variété clinique et biologique d'hépatite virale caractérisée par l'intensité du syndrome de cholostase qui accompagne les autres éléments biologiques des syndromes d'hépatite parenchymateuse, d'hépatite mésenchymateuse et de cytolyse.

En faveur de la nature virale nous retiendrons ici la précession d'un syndrome pré-ictérique pseudo-grippal de 8 jours, la netteté du syndrome de cytolyse initial (transaminases glutamo-pyruviques atteignant IOOO U.I.) qui dépasse ce que l'on peut observer au cours des ictères obstructifs.

La recherche de l'antigène Australia ayant été effectuée plus de deux mois après le début de la maladie sa négativité ne permet pas d'éliminer le rôle du virus Australia.

Le syndrome de cholostase est marqué cliniquement par l'intensité de l'ictère, du prurit (qui toutefois n'est apparu que 15 jours après l'ictère cutanéo-muqueux) et biologiquement par l'importance de la rétention pigmentaire (bilirubinémie totale atteignant 200 mg/l avec une bilirubine conjuguée proportionnellement très augmentée) et de l'hyperphosphatasémie alcaline (34 U.B. dès le premier bilan).

L'aspect de la rétention de la Brome sulfone phtaléine est caricatural avec une pente P_2 horizontale (0,00I4).

Le syndrome hyperlipémique est particulièrement intense avec un cholestérol total atteignant 20 g/l et une hyperlipémie

dépassant 40 g/l. Notons que, si d'emblée il existait une discrète hypercholestérolémie, la rétention lipidique ne s'est vraiment constituée que plusieurs semaines après le début de l'ictère.

La protidémie, le test de Mac Lagan restent peu modifiés comme il est fréquent dans cette variété d'hépatite virale.

L'exploration morphologique du foie (laparoscopie, cathetérisme sous duodenoscopie, intervention chirurgicale avec cholangiographie per-opératoire) a montré un foie vert de cholostase, modérement augmenté de volume, une vésicule souple et un arbre biliaire normal.

Sur la plan histologique, l'intégrité architecturale, la discrétion des lésions hépatocytaires, l'intensité de la cholostase et de la réaction macrophagique Kupfférienne entrent tout à fait dans le cadre de ce que l'on observe dans les hépatites à forme cholostatique.

Par ailleurs il semble que cette réaction macrophagique importante soit principalement en rapport avec la résorbtion du matériel biliaire et lipidique accumulé à des taux considérables dans le sang.

2 - Particularités évolutives et anatomo-pathologiques

Toute l'originalité de cette observation réside dans l'évolution et les lésions des canaux biliaires.

a) Sur le plan évolutif :

nous nous trouvions quand le Professeur ALBOT a examiné cette malade, devant une cholostase intra-hépatique chronique avec prurit intense évoluant depuis plusieurs mois. Biologiquement, alors que les syndromes d'hépatite parenchymateuse et de cytolyse avaient presque disparu, la rétention biliaire, l'hyperphosphatasémie alcaline considérable, l'hyperlipémie n'ont fait que s'accentuer pour réaliser un tableau de cholostase pratiquement pur ne réagissant à aucun traitement (corticothérapie, drainage biliaire).

Rappelons le syndrome hémorragique terminal qui a emporté cette malade après une évolution de mois d'un an.

b) Sur le plan lésionnel :

le fait essentiel est la raréfaction considérable des petits canaux biliaires réalisant une véritable acholangie presque aussi importante que celle qu'on observe dans les agénésies des canaux biliaires intrahépatiques de l'enfant. Les rares segments de canaux biliaires repérés sur des coupes sériées sont eux mêmes le siège de lésions importantes. Ils sont grêles, pourvus d'une lumière très étroite, cernés par une sclérose collagène dense qui efface le pôle basal des cellules épithéliales dont on ne reconnait bien que le pôle apical.

L'argentation et la coloration par l'acide périodique de Schiff montrent à leur niveau la disparition de la basale.

Notons que ces lésions biliaires ne s'accompagnent pas de prolifération néoductulaire manifeste, que les infiltrats lymphohistiocytaires observés restent très modérés et sans caractère granulomateux.

3 - Signification des lésions biliaires observées.

Le mécanisme de la cholostase au cours des hépatites cholostatiformes est encore très débattu.

Les récents travaux histoenzymologiques(SIMON et ARIAS) ou ultrastructuraux (DUBIN-POPPER) ont montré qu'à ce niveau des explorations morphologiques les modifications observées étaient identiques que la cholostase soit intrahépatique ou extrahépatique. Dans notre observation, les altérations considérables du pôle canaliculaire en représentent l'expression ultrastructurale majeure : elles ne préjugent pas de la lésion causale.

Celle-ci a été vue par certains dans l'hépatocyte lui-même (SCHAFFNER et POPPER), par d'autres au niveau du canalicule ou du ductule (G. ALBOT, J.CAROLI).

La responsabilité d'éventuelles lésions de l'épithélium biliaire, intéressant notamment les petits canaux portaux ou canaux interlobulaires, a été diversement appréciée.

De telles lésions ont été notées au cours même des hépatites virales communes et des hépatites chroniques (LEVY et CAROLI, SOTGIU). Il s'agit de clarification, de vacuolisation des cellules biliaires avec parfois picnose nucléaire et desquamation obstruant la lumière.

Récemment L.G. ALCINDOR et COLL. ont montré sur 14 prélèvements effectués au cours d'hépatites cholostatiformes, de fréquentes altérations épithéliales biliaires : la numération de tous les canaux biliaires visibles a révélé un pourcentage important de petits espaces portes sans canaux biliaires. La différence avec les hépatites communes parait significative.

Ces constatations effectuées par des équipes différentes rendent l'atteinte épithéliale biliaire probable au cours des hépatites virales.

Ces lésions semblent plus fréquentes dans les formes cholostatiques et, dans ces formes, il parait logique de suspecter leur rôle dans le mécanisme de la cholostase.

A l'inverse, au cours des épisodes cholostatiques transitoires qui s'observent dans les "ictères catarrhaux prolongés", il semble bien qu'il s'agisse d'un mécanisme différent, l'encombrement des hépatocytes et des canaux biliaires au cours de la période de nettoyage qui précède la guérison.

4 - Rapport avec les autres formes de cholostase intrahépatique chronique.

La particularité essentielle de cette observation est l'intensité et l'étendue de la destruction des petits canaux biliaires. Un tel aspect n'a guère été rapporté, à notre connaissance, au cours d'une hépatite virale cholostatiforme.

Cet aspect est le plus souvent considéré comme un signe essentiel de la cirrhose biliaire primitive, du moins dans l'une de ses variétés dénommée cholangiolite avec péricholangiolite de Hanot et Mac-Mahon ou encore cholangiolite destructive chronique non suppurative (E.RUBIN, F. SCHAFFNER et H.POPPER).

Plusieurs hypothèses méritent d'être discutées.

Tout d'abord, il faut bien reconnaître qu'à bien des égards notre observation est celle d'une cholostase intrahépatique chronique, nous en retrouvons le sexe féminin, le tableau clinique avec le prurit féroce, l'évolution chronique par aggravations successives, la formule biologique dominée par une cholostase intense et pratiquement pure au cours de la deuxième partie de l'histoire de la maladie.

Dans cette hypothèse, l'épisode hépatitique incontestable qui a marqué le début de l'affection plaide en faveur de l'origine virale de certaines cirrhoses biliaires primitives.

Déjà WATSON et HOFFBAUER avaient souligné l'évolution vers la chronicité de certaines hépatites cholostatiformes "cholangiolitiques".

De telles observations sont restées exceptionnelles dans la littérature.

La découverte récente de l'antigène Australia dans le sérum de malades porteurs de cirrhoses biliaires primitives est toutefois de nature à faire rebondir le débat (CROHN et PRINCE).

Rappelons que dans d'autres circonstances le Professeur ALBOT avait pu suggérer le rôle d'ictères récidivants de la grossesse dans la constitution de cette maladie.

Si l'individualité de la maladie de Hanot et Mac-Mahon parait bien établie sur des critères cliniques, biologiques et histologiques, il n'est pas exclu qu'il existe plusieurs façons d'y entrer. Ainsi l'hépatite virale mériterait d'être retenue comme l'une des voies menant à la cirrhose biliaire primitive.

Pour séduisante qu'elle soit, cette hypothèse ne peut être acceptée sans réserves et sans confirmation ultérieure.

Dans notre cas, les lésions épithéliales biliaires sont un peu différentes de celles de la cirrhose biliaire primitive.

Dans cette dernière les infiltrats inflammatoires sont habituellement plus marqués avec souvent une composante granuleuse. Surtout, les anticorps antimitochondries sont trouvés dans le sérum de 90 à 95 % des cirrhoses biliaires primitives (D. DONIACH) : son absence représente un argument contre ce diagnostic.

Il n'est donc pas interdit de penser que nous sommes en présence d'une variété particulière de cholostase intrahépatique chronique, modalité évolutive exceptionnelle d'une hépatite virale cholostatiforme caractérisée par une acholangie terminale.

E - CONCLUSION

Un cas d'hépatite virale cholostatiforme hyperlipémique évolua vers un aspect séquellaire caractérisé par la disparition des signes de cytolyse et d'hépatite parenchymateuse diffuse et par la persistance et l'accentuation d'une cholostase majeure attribuable à la destruction de presque tous les canalicules biliaires intercellulaires.

Ainsi était réalisé un tableau histologique semblable à celui de la maladie de Hanot et Mac-Mahon avant l'évolution vers la cirrhose biliaire dite primitive.

Cette observation semble donc plaider en faveur de l'origine virale de certaines cholostases intra-hépatiques chroniques par cholangiolite.

Insistons cependant sur le fait que la maladie de Hanot et Mac-Mahon n'a probablement pas une origine univoque et qu'en dehors de l'hépatite virale, des causes toxiques, médicamenteuses, voire allergiques ont été avancées.

BIBLIOGRAPHIE

I - ALBOT (G)., NEZELOF (Ch), SCHLUMBERGER (C.S.), LUNEL (J) - La cholostase intra-hépatique chronique, arch. Mal.App. Dig. I957, 46, I77-227

2 - ALBOT (G), KAPANDJI (M), LUNEL (J) - Les différentes formes de la cholostase intrahépatique chronique. Sem. des Hôp. Paris, I96I, 37, 3525-3532

3 - ALBOT (G), NEZELOF (Ch), LUNEL (J) - Démembrement de la cholostase intra-hépatique chronique et des cirrhoses biliaires primitives. Variétés cliniques, biologiques et histologiques. Rev. Int. Hépat. I965, 15, I69-I83

4 - ALBOT (G), NEZELOF (Ch), LUNEL (J) - Intrahépatic cholestasis. Progress in liver diseases. Vol. II. H. POPPER et F. SCHAFFNER et, Grune et Stratton, N.Y., I965, 26-40

5 - ALBOT (G), JEZEQUEl (A.M.), LUNEL (J) - Les épisodes cholestatiques au cours des ictères par hépatite virale. Acta Hepato-Spléno. I962, 9, I40

6 - ALBOT (G)- Histoire ancienne et moderne de la maladie de Hanot : son démembrement en maladies de Hanot et Kiener, de Hanot et Rössle, de Sacrez, Mac-Mahon et Thannhauser, de Hanot et Mac-Mahon, Bull. Acad. Med. I973

7 - ALBOT (G) ZERGUI (J), CAMILLERI (J.P.), KAPANDJI (I.A.), LAFON (J) Ictère récidivant de la grossesse et cholangiolite chronique isolée ou maladie de Hanot et Mac-Mahon. Sem. Hôp. Paris I972, 48, 3425-344I

8 - ALBOT (G), HOUSSET (E); PARTURIER-ALBOT (M), ETIENNE (J.P.), BARBE (J) - Signification du syndrôme dit de "cholostase". Rôle de l'intoxication biliaire. I) Ultrastructure du foie dans l'intoxication biliaire par cholépéritoine total chez le rat. II) Ultrastructure du foie dans l'intoxication biliaire par cholépéritoine partiel chez le rat. Path. et Biol. I965, I3, N° I-2, pp 25-45 et N° 9-IO, pp 495-505

9 - ALCINDOR (L.G.), INFANTE (R), VANHOVE (A), lEVY (V.G.), BEN AMINAR (A) LEO (M), CAROLI (J) - A propos d'une épidémie d'hépatites à forme cholestatique avec grande hyperlipémie. Ann. Med. Interne, I972, I23, 95I-960.

IO - CAROLI (J), PARAF (A) ETEVE (J) - La cholostase intrahépatique aigue et subaigue. Arch. Mal. App. Dig. I957, 46, 229

II - CAROLI (J), THERY (J.P.), ANDRE (J) - Les hépatites hypercholostatiques. Etude clinique, histologique, physiopathologique. Sem. Hôp. Paris I962, 38, I289.

I2 - CHRISTOFFERSEN (P), POULSEN (H), WINKLER (K) - Clinical findinfs in patients with hépatitis and abnormal bile duct epithelium. Scand. J. Gastroent. I97O, 5, II7-I2I

I3 - DONIACH (D), ROITT (M), WALKER (J.G.), SHERLOCK (S) - Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronique (lupoïd), hepatitis, cryptogenetic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. Clin.Exp. immunol. I966, I, 237

I4 - DUBIN (I.N. - Cholestatic hepatitis (primary cholangitis ; cholangiolitic hepatitis).Bull. N.Y. Acad. Med. I956, 32, 396

I5 - ITO (T), SHIBASAKI (S) - Electron microscopic study on the hepatic sinusoidal wall and the fat storing cells in the normal human liver. Arch. Histol. Jap. I968, 29, I37-I92

I6 - JEZEQUEL (A.M.), ALBOT (G) - Les modifications de l'ultrastructure du foie au cours des ictères par hépatites virales et la pathogénie de l'ictère par hépatite. II. Formes prolongés simples ou compliquées d'hépatites cholostatiques. Sem. Hôp. I962, 38, 55O

I7 - KLION (F.M.), SCHAFFNER (F) - Electron microscopic observation observation in primary biliary cirrhosis. Arch. Path. I966, 8I, I52-161

3 - KROHN (K), FINLAYSON (U.D.C.), JOKELAINEN (P.T.), ANDERSON (K.E.) PRINCE (A.M.) - Electro microscopical and immunological observations on the serum hepatitis antigen in primary biliary cirrhosis. Lancet I970, 379-383

9 - LAGERON (A), THEODOROPOULOS (G), CAROLI (J), Etude histoenzymologique des cholestases extra et intrahépatiques humaines. La presse Med. I97I, 79, 2099.

0 - LEVY (V.G.), CAROLI (J) - Contribution à l'étude de la cholostase intra-hépatique : le rôle de la cholangiolite, Rev. Mal. foie. I966, 4I, 28I-294

I - POULSEN (H), CHRISTOFFERSEN (P) - Abnormal bile duct epithelium in liver biopsies with histological signs of viral hepatilis. Acta. Path.microbiol. Scand. I969, 76, 383-390.

2 - RUBIN (E), SCHAFFNER (F), POPPER (H) - Primary biliary cirrhosis. Chronic non suppurative cholangitis. Amer. J. Path. I965, 46, 387

3 - SCHAFFNER (F), POPPER (H) - Cholestasis is the result of hypoactive hypertrohic smoth endoplasmic reticulum in the hepatocyte. Lancet I969, august. 355.

4 - SIMON (F.R.), ARIAS (I.M.) - Alterations in liver plasma membranes and their possible role in cholestasis. Gastroenterology I972, 62, 342

5 - SOTGIU (G), PISI (E), CAVALLI (G) - Quelques données sur les bases morphologiques des cholostases intrahépatiques aigues et chroniques. ARch. Mal. App. Dig. I967, 56, 397-407

6 - STEIN (O), STEIN (J) - Lipid synthesis, intracellular transport storage and secretion. I) Electron microscopie radioautographie study of liver after injection of tritiated palmitate or gylerol infasted and ethanol treated rats. J.Cell. Biol. I967, 33, 3I9-339.

7 - TANIKAWA (K), MIYAKODA (U) - Etude au microscope électronique du mécanisme de dépôt et de disparition des lipides hépatiques dans la stéatose éthylique. Ann. de G. et Hépato.

28 - WATSON (C.J.), HOFFBAUER (F.W.) - The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic cirrhosis of the liver. Am. Intern. Med. I946, 25, I95

29 - YOSHIMURA (K) - Fine structure of hepatic reticuloendothelial system and lipid uptake. Jam. J Gastroent. I97O, 67, 7I5-729.

Vu, le Président de thèse

Mr. le Professeur CHOMETTE

Vu, le Doyen de la faculté
PITIE SALPETRIERE

Mr. le Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET